

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N° 1395

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jacques GALIMARD

Né le 19 février 1908 à Semur (Côte-d'Or)

Docteur en Pharmacie

Ancien Interne en Pharmacie des Hôpitaux de Paris

Lauréat de la Faculté de Pharmacie de Paris

LES VACCINIÉES

et, en particulier,

le *Vaccinium Myrtillus* L.

en thérapeutique

Président : M. M. VILLARET, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1939

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jacques GALIMARD

Né le 19 février 1908 à Semur (Côte-d'Or)

Docteur en Pharmacie

Ancien Interne en Pharmacie des Hôpitaux de Paris

Lauréat de la Faculté de Pharmacie de Paris

LES VACCINIÉES

et, en particulier,

le *Vaccinium Myrtillus* L.

en thérapeutique

Président : M. M. VILLARET, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1939

DOYEN... TIFFENEAU

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	R. DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CUNÉO.
	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	CHEVASSU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
	LEVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	Maurice VILLARET.
Clinique de la tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance médico-sociale	N...
Professeurs sans chaire	HAZARD.
	HOVELACQUE.
	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIÉ.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE Pathologie chirurgicale.
 BARIÉTY Pathologie médicale.
 BÉNARD (H.) .. Pathologie médicale.
 BERNARD (E.). Pathologie médicale.
 BESANÇON (J.). Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER .. Pathologie médicale.
 COSTE Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FEY Urologie.
 FUNCK Pathologie chirurgicale.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES.. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 DE GENNES ... Pathologie médicale.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU ... Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.

MM.

LACOMME Obstétrique.
 LANTUÉJOUL .. Obstétrique.
 LAROCHE (G.).. Pathologie médicale.
 LAVIER Parasitologie.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY.... Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psychiâtrie.
 MÈNÉGAUX ... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET ... Pathologie médicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET.. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 PETIT-DUTAILLIS.. Pathologie chirurgi-
 cale.
 PIÉDELIEVRE .. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD Ophtalmologie.
 RICHET Physiologie.
 SÈNEQUE Pathologie chirurgicale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT.. Physiologie.
 GUÉNIOT Obstétrique.
 HEITZ-BOYER ... Pathologie chirurgicale.

MM.

LARDENNOIS ... Pathologie chirurgicale.
 LE LORIER Obstétrique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 SCHWARTZ Pathologie chirurgicale.
 VAUDESCAL Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE.	} Clinique médicale.	BASSET.	} Clinique chirurgicale.
AUBERTIN.		BROCQ.	
BRULÉ.		CADENAT.	
CHABROL.		GATELLIER.	
DONZELOT.		MOURE.	
DUVOIR.		QUENU.	
LIAN.		VELTER.	
VALLERY-RADOT (Pasteur).			
SEZARY.			

MM.	
ÉCALLE.	} Clinique obstétricale.
METZGER.	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA CHÈRE FEMME

En souvenir de son pays natal.

A MA PETITE FILLE

A MA MÈRE

A MON PÈRE

LE DOCTEUR JOSEPH GALIMARD

Docteur en Médecine. Docteur en Pharmacie

Licencié ès sciences

Officier de la Légion d'honneur

Qui m'a montré la voie de la tradition.

AUX MIENS ET A MES AMIS

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

LE PROFESSEUR MAURICE VILLARET

Professeur de Clinique propédeutique à la Faculté
Membre de l'Académie de Médecine
Médecin de l'Hôpital Broussais
Officier de la Légion d'honneur

*Il fut notre Maître vénéré pendant notre
internat en pharmacie et nos stages de médecine. Nous le remercions bien vivement du
grand honneur qu'il nous fait en acceptant
de présider cette thèse.*

A MON MAITRE

LE PROFESSEUR RENÉ FABRE

Professeur de Toxicologie à la Faculté de Pharmacie de Paris
et à l'Institut d'Hygiène Industrielle et de Médecine du Travail
à la Faculté de Médecine de Paris
Pharmacien en Chef du Groupe Hospitalier Necker-Enfants-Malades
Chevalier de la Légion d'honneur

*En faible témoignage des nombreux conseils
par lesquels il a guidé notre formation scientifique.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

MONSIEUR LE PROFESSEUR OMBRÉDANNE
MONSIEUR LE PROFESSEUR MARCEL LABBÉ (*in memoriam*)
MONSIEUR LE DOCTEUR LABEY
MONSIEUR LE PROFESSEUR MAURICE VILLARET
MONSIEUR LE PROFESSEUR NOBÉCOURT
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DUVOIR
MONSIEUR LE PROFESSEUR GOUGEROT
MONSIEUR LE DOCTEUR LEVANT
MONSIEUR LE PROFESSEUR GUILLAIN
MONSIEUR LE PROFESSEUR LEMIERRE
MONSIEUR LE PROFESSEUR CLAUDE
MONSIEUR LE PROFESSEUR LEMAITRE
MONSIEUR LE PROFESSEUR MARION
MONSIEUR LE PROFESSEUR TERRIEN

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ

Les Vacciniées et, en particulier, le *Vaccinium Myrtillus* L. en thérapeutique

CHAPITRE I

Botanique des *Vaccinium*.

La myrtille était employée de toute antiquité, nous la trouvons citée pour la première fois par Théophrastos Eresiois, élève d'Aristote, 371 avant J.-C. ; cet auteur l'appelle vigne du mont Ida. Plus tard Pline décrit un *vaccinia* (XVI, 31) qui semble être le *Vaccinium myrtillus*, car il le met en opposition avec une espèce gauloise (*V. vitis idaea* ?) employée pour la teinture des habits des esclaves. Et déjà notre attention est appelée sur plusieurs espèces de *Vaccinium* dont on connaît à l'heure actuelle plus de 125 variétés.

D'où vient le mot *vaccinium* ? De nombreux botanistes se sont posés ce petit problème étymologique. Pour Lachot (8) après d'autres, le mot *vaccinium* viendrait du latin *vacca*, vache : plante recherchée par les vaches ; mais Tschirch (14), à la suite de Kanngieser, réfute les dérivations de *vaccinium* par corruption de *vacca* ; il est d'avis que le mot *vaccinium* dérive de *bacca* ou *baccinium*, car les changements de B en V sont très fréquents, comme *barbascum* a donné *verbascum*, etc.

Myrtillus est le diminutif de *Myrtus*, car ce petit arbuste ressemble à une petite myrte.

Les myrtilles sont encore appelées : airelles, brimbelles, raisins des bois, bulljer (patois des Vosges) ; en Angleterre blueberry ; en Allemagne Heidelbeere, Grämbeere, Schwarzbeere.

I. — BOTANIQUE MACROSCOPIQUE ET CLASSIFICATION

Le genre *Vaccinium* appartient à la tribu des vacciniées, famille des éricacées de l'ordre des dicotylédones gamopétales. Cette famille est située par Guignard (7) dans l'ordre des Ericales de la série des hypogynes diplostémones. La tribu des vacciniées s'insère entre celle des rhododendrées et celle des pyrolées.

Quant aux espèces de *Vaccinium*, elles sont, nous l'avons dit, extrêmement nombreuses, et si plus loin nous en donnons une courte nomenclature, c'est afin de bien situer la position respective des espèces, car les différents auteurs n'ont pas toujours étudié sous le nom de myrtille le *Vaccinium myrtillus* lui-même. Les variétés et espèces sont d'ailleurs pour la plupart si voisines que les produits définis retirés de celles-ci sont ou bien identiques, ou eux-mêmes très proches.

Linné (10) parle déjà en 1753 de 24 variétés de myrtille, et en 1876, Bentham et Hoocker (1) dans leur *Genera Plantarum*, parlent de plus de 100 espèces dont de très nombreuses pour l'Amérique du Nord.

Nos études sur les baies ayant porté sur une myrtille des Vosges, nous nous sommes adressé à l'excellent ouvrage du réputé professeur de Strasbourg, Kirschleger, dont nous reproduisons ci-dessous une partie de sa flore d'Alsace (8) qui, mieux que toute autre, met au point les différentes espèces du genre *Vaccinium*.

1^{re} SECTION. — *V. Myrtillus*.

Corolle urcéolée à 4-5 dents courtes ; feuilles caduques, chartacées (ni coriaces, ni persistantes) ; anthères à connectif bicorne.

1. *V. Myrtillus* L., *Vitis idaea* fol. oblongis, crenatis fructus nigricante C. B.

Tiges et rameaux diffus, anguleux raides, feuilles ovales, dentées en scie, pédoncules axillaires, uniflores ; fleurs penchées ; corolle blanc rosé ; baies d'un noir bleuâtre foncé, très rarement blanches, sucrées sapides ; avril, mai ; mûrit en juillet-août.

Très répandu dans les forêts granitiques et arénacées des Vosges et du Schwarzwald, peu répandu dans le Jura, assez commun dans la plaine de Haguenau et dans la plaine du bassin de la Bruche.

2. *V. Uliginosum* L., *Vitis idaea magna*, sive *myrtillus grandis* J. B., *vitis idaea* fol. oblongis, albicantibus C. B.

Se distingue du précédent par des rameaux cylindriques, des feuilles entières obovées, obtuses et glauques. Appelé communément grandes myrtilles, grandes brimbelles des marais.

2^e SECTION. — *V. vitis Idæa*.

V. vitis idaea L., *V. idaea* foliis subrotundiis non crenatis, baccis rubris C. B.

Feuilles coriaces persistantes pendant l'hiver, corolle urcéolée, globuleuse ; fleurs en grappes ; fruit mûr d'un rouge écarlate. Appelé myrtille rouge, Preisselbeere ; sert à l'assaisonnement des viandes dans le Schwarzwald.

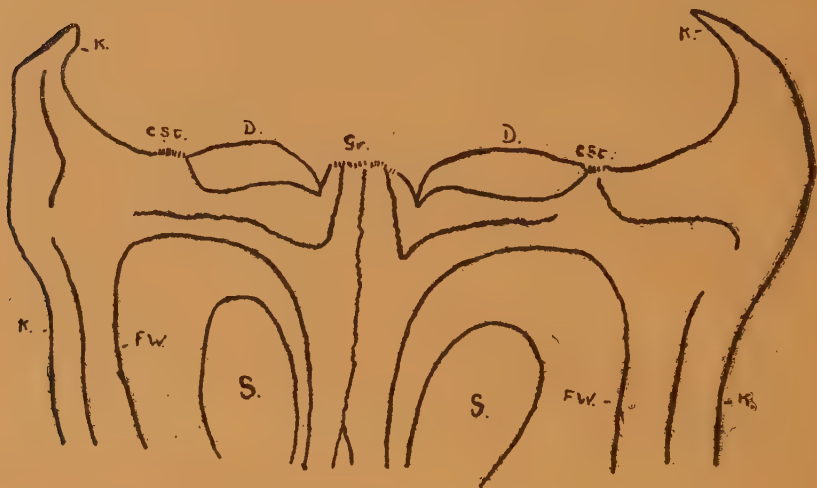
3^e SECTION. — *V. Oxycoccus*.

V. oxycoccus L., *Vitis idaea palustris* C. B.

Corolle à limbe profondément 4-fide, étalé ou réfléchi ; tiges filiformes traçantes dans la mousse, feuilles longipédi-

culées, sessiles et caduques. Grandes baies globuleuses, ponctuées de taches rouges sur fond blanc. Sert à faire des confitures.

Bonnier et de Layens (2), dans leur *Nouvelle Flore des espèces communes en France*, citent deux espèces : *V. myrtillus* et *V. vitis idaea* ; Coutière (3) rappelle la place impor-



Sommet du fruit du *Vaccinium Myrtillus* (d'après TCHIRSCH).

K, calice adhérent ; F W, parois de l'ovaire ; C. St, point d'attache de la corolle ; D, disque ; Gr, point d'attache du pistil ; S, graine.

La matière colorante : myrtilline se trouve dans l'épicarpe et le mésocarpe.

tante du *V.* (ou *Oxycoccus*) *macrocarpum*, dont les baies sont de la taille et de la couleur d'une cerise et qui fait l'objet d'une grande consommation dans les Etats-Unis du Nord, sous le nom de Crawberry, soit à l'état sauvage, soit cultivé dans des sols marécageux impropres à recevoir d'autres plantes.

Complétons maintenant le tableau de base de Kirschleger en donnant ci-dessous un résumé des différentes variétés décrites par Toussaint (13) et dont quelques-unes sont utilisées en thérapeutique par les Américains.

Toussaint (13) décrit donc 17 espèces de *Vaccinium* pour le nord de l'Amérique et 3 pour l'Europe et la France.

Il distingue pour la France le *V. uliginosum*, le *V. vitis-idaea* et le *V. myrtillus*, faisant un genre à part des *Oxycoccus*.

Pour l'Amérique, il distingue des espèces ornementales, celles qu'Edgars appelle des hauts buissons :

V. caespitosum : Buisson très bas, feuilles très petites, très nombreuses, baies bleues, sucrées.

V. corymbosum : Atteint 5 m. Fleurs grandes blanches ou rosées, baies bleues, un peu acides.

V. pensylvanicum : 1 à 2 pieds, feuilles luisantes, fleurs blanches ou roses, baies bleues cireuses, très serrées.

V. vacillans : 2 à 4 pieds, feuilles arrondies, fleurs roses, baies bleues cireuses, sucrées.

V. pallidum : 3 m., feuilles grandes, ovales ciliées, fleurs vert rosé, baies bleues, sucrées et estimées.

V. stamineum : 2 à 5 pieds, feuilles grandes ovales allongées, fleurs pourpres ou vert jaune, baies vertes ou jaunes.

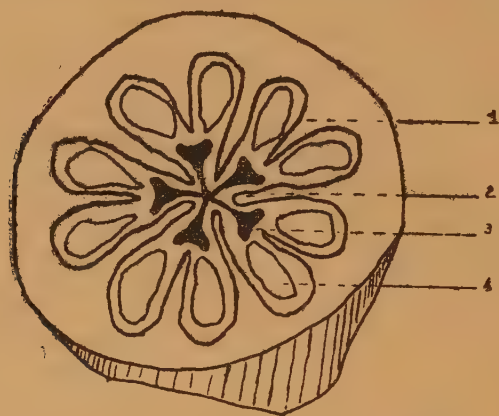
V. arboreum : atteint 10 m., feuilles petites, fleurs assez blanches en cloche renversée, baies noires, non comestibles.

Toussaint donne encore comme cultivées pour leurs fruits :

V. uliginosum ; *V. membranaceum*, aux baies d'un pourpre foncé, acides et excellentes ; *V. ovalifolium*, baies bleues cireuses employées en vert et en sec par les Indiens ; *V. virgatum* à baies noires ; *V. atrococcum* à baies noires, sucrées ; *V. corymbosum* à baies bleues, acides, très recherchées, fournissent en été sur les marchés de Québec la plus grande partie des Bluets, nom que l'on donne au Canada, comme en Normandie, aux baies comestibles des *Vaccinium* ;

V. canadense, baies bleues rarement blanches, et sucrées ; *V. pensylvanicum*, baies bleues, très sucrées ; *V. nigrum*, baies noires ; *V. pallidum* à baies bleues, délicieuses ; *V. angustifolium*, baies bleues très recherchées ; *V. vitis idaea* à baies rouges, acides très employées dans les conserves, et enfin notre *V. myrtillus*.

Récemment une nouvelle et importante variété a été découverte par Mackenzie (11) et décrite de nouveau par Edgars (21) qui l'a étudiée : le *Vaccinium caesarense*, très voisin du *V. corymbosum*. Cette espèce existe dans les montagnes de New Jersey où elle est indigène et où elle atteint



Coupe du fruit de *Vaccinium caesarense* (d'après EDGARS).

- | | |
|--------------------|-------------|
| 1. Fausse cloison. | 2. Cloison. |
| 3. Placenta. | 4. Semence. |

une hauteur de 3 m. 50. Le *V. caesarense* possède au printemps des feuilles minces, elliptiques, lancéolées de 1 cm. 5 de large sur 5 cm. de long. La face supérieure est unie et glabre, d'un vert moyen, la face inférieure est beaucoup plus claire. Les feuilles sont alternes et l'angle de divergence avec la tige est d'environ 130°. La floraison a lieu en avril-mai. Les inflorescences ressemblent à celles du *V. corymbosum*. Le fruit est une baie globuleuse de couleur bleu foncé ou noir, de 6 mm. de diamètre, c'est-à-dire un peu moins que de nombreuses autres espèces (8 mm.).

HABITAT. — Edgars (21) donne quelques renseignements sur les conditions de vie des *Vaccinium*. L'altitude la plus favorable pour le développement des diverses variétés semble être de 60 à 120 m. au-dessus du niveau de la mer. Un certain degré d'humidité paraît essentiel pour le métabolisme de la plante. C'est pour cette raison que la plus grande variété pousse généralement près des montagnes, fleuves, rivières, torrents. Ces plantes ne se trouvent jamais en pleine lumière, mais généralement à l'ombre des grands arbres ou bordant une clairière de forêt.

Le *Vaccinium myrtillus* L. pousse à une altitude moyenne de 400 à 600 m., il croît dans les terrains siliceux et voisine par conséquent avec la bruyère, mais la myrtille paraît plus exigeante que cette dernière pour fournir des pousses abondantes et des fruits charnus : elle ne fructifie abondamment que dans les parties mi-ombragées par les hêtres et les châtaigniers et recherche l'humidité (24).

RÉPARTITION GÉOGRAPHIQUE.

Genevoix, Kirschleger et Tschirch (24, 8, 14) donnent la répartition suivante pour les régions qu'ils ont étudiées : Massif central, collines de Normandie, région de Montmorancy, Jura, Vosges, Forêt Noire, Fichtelgebirge, Bavière, Bohême, Silésie, Pologne, et en Russie : gouvernements de Wladimir et de Moscou.

II. — BOTANIQUE MICROSCOPIQUE

Nous tirons de Tschirch (14) les précisions suivantes concernant le fruit : L'épiderme du fruit (c'est-à-dire du calice qui est soudé) se compose de cellules polygonales, qui contiennent un suc cellulaire bleu. Les stomates ont quatre cellules accessoires, deux grandes et deux petites, ces quatre cellules sont parallèles à la fente et ne se trouvent qu'à

l'extrémité du calice à la pointe du fruit. Dans le parenchyme de la paroi du fruit on trouve souvent des nids de sclérides. L'épiderme intérieur de la paroi du fruit, ainsi que les parois de séparation sont sclérosés partiellement. Les cellules du parenchyme contiennent la matière colorante dissoute dans le suc cellulaire et contiennent également par-ci par-là des cristaux d'oxalate. Les petits faisceaux libéro-ligneux sont du type collatéral. La soudure du calice et des parois du fruit est tellement complète qu'il est impossible de trouver dans le fruit mûr une séparation entre ces deux tissus. L'épiderme de la paroi de la semence est composé de cellules épaissies intérieurement et aux parties inférieures des côtés, ces cellules contiennent çà et là des taches alvéolaires, sans apposition de membrane muqueuse (différenciation avec *V. vitis idaea*). Le reste de la paroi de la semence est composé d'une couche oblitérée dont les parois sont obliques. L'embryon est couché dans un endosperme contenant de l'aleurone.

Edgars (21) a examiné le fruit du *V. caesarense* a un grossissement de 600 diamètres. Une section transversale du fruit lui a montré un exocarpe composé d'au moins neuf couches de cellules. La couche épidermique consiste en une rangée de cellules rectangulaires à parois épaisses. Il trouve parmi les cellules épidermiques de larges cellules polygonales à minces parois, bourrées de plastides et de corps cristallins.

Le mésocarpe est bordé de cellules rectangulaires en palissade, à parois épaisses. Une section médiane et transverse du mésocarpe montre le plus souvent un parenchyme irrégulier de cellules à parois minces et quelques fibres vasculaires venant du placenta.

CHAPITRE II

La feuille de myrtille et la néomyrtilline dans le traitement du diabète sucré.

Dans ce chapitre purement bibliographique et qui ne comporte pas de recherches personnelles, nous avons entrepris l'étude critique des publications de nombreux auteurs. La conclusion qui se dégage de cette étude est que dès l'abord il faut distinguer feuilles et extraits de feuilles d'un de leurs principes actifs : la néomyrtilline. Si la néomyrtilline possède une action réelle quoique inconstante sur la glycémie et la glycosurie, l'extrait de feuille réalisé à froid ou à chaud semble toxique et sans grande action sur le sucre sanguin. Si donc l'usage de la néomyrtilline nous semble assez rationnel, l'emploi des feuilles du myrtille, utilisées en médecine populaire comme antidiabétique, soit en décoction, soit en infusion est non seulement sans effet mais peut être toxique.

Ce chapitre est divisé en trois parties où nous étudierons successivement la composition chimique de la feuille de myrtille, l'action physiologique de la néomyrtilline et des extraits de feuilles, l'emploi clinique de la néomyrtilline.

I. — COMPOSITION CHIMIQUE DE LA FEUILLE DE MYRTILLE

A. — Composition générale.

α) La feuille de Vaccinium Myrtillus d'après Genevoix (24).
On avait déjà signalé, écrit cet auteur, la présence d'acide

quinique (31), d'*arbutine* (28'), d'un *ferment* dédoublant ce glucoside en hydroquinone et glucose, et d'une *matière colorante* dédoublable par l'acide chlorhydrique. Genevoix a surtout recherché la présence d'acide quinique, dont la teneur de la plante lui paraît importante, sans que toutefois il ait pu déterminer cette quantité. Sa technique s'inspire de celle de Pelletier et Caventou pour les quinquinas : 1^o formation d'un quinate alcalino-terreux qu'on isole en le précipitant par l'alcool (milieu insoluble) ; 2^o transformation du sel de calcium ainsi obtenu en quinate de plomb ; 3^o décomposition du sel de plomb par H^2S .

β) *La feuille de Vaccinium Cæsareense d'après Edgars* (21).

L'auteur résume dans les deux tableaux suivants les résultats de ses recherches.

a) HUMIDITÉ ET CENDRES DE LA FEUILLE FRAICHE.

Eau	62,00 %
Cendres totales, feuilles sèches	3,62 %
Cendres insolubles dans les acides ...	0,29 %

b) CONSTITUTION ORGANIQUE ET HUMIDITÉ
DES FEUILLES SÉCHÉES A L'AIR.

Humidité.....	8,58 %
Tannin (myrtotannin)	8,83 %
Chlorophylle	3,42 %
Cire (cire-résine)	3,55 %
Gomme, mucine	5,10 %
Hydrates de carbone.....	11,60 %
Néomyrtilline ($C_{24}H_{36}O_{18}$).....	2,05 %
Xanthophylle	13,32 %
Fibre brute.....	12,72 %
Marc.....	30,80 %

B. — La Néomyrtilline

Cette néomyrtilline est aussi appelée myrtilline par de nombreux auteurs et en particulier Rathery (27), Allen (16) et Shpiner (28). Nous avons préféré suivre Edgars (21) et garder pour la matière colorante du fruit le nom de myrtilline ; ce nom lui avait été donné par Willstätter en 1915 bien avant les recherches actuelles sur les feuilles. Laissant donc de côté les appellations des différents auteurs, nous appellerons néomyrtilline le principe antidiabétique des feuilles de myrtille.

α) Technique de Rathery et M^{lle} Levina pour l'obtention de la néomyrtilline (27).

Les feuilles fraîches de myrtille sont desséchées, puis épuisées par de l'alcool à 50 % à la température de 70°. On précipite les protéines et après filtration on précipite la néomyrtilline par addition d'une solution saline. La néomyrtilline est ensuite purifiée par redissolutions et précipitations successives.

β) Extraction et purification de la néomyrtilline suivant la technique d'Edgars (21).

Les feuilles de myrtille séchées et réduites en poudre sont épuisées à l'éther anhydre et à la benzine qui enlèvent en particulier la chlorophylle et la cire.

On fait ensuite une digestion de 6 heures dans l'eau à 80°, puis on filtre. L'extrait aqueux est évaporé à 100° jusqu'à siccité. L'extrait sec réduit en poudre est alors mis à digérer dans de l'alcool chaud acidifié, pendant six heures. Puis l'extrait est évaporé à sec à 85°. On porte au bain-marie pendant deux heures l'extrait sec additionné d'eau bouillante et d'oxyde de mercure, en ayant soin de rajouter de l'eau au fur et à mesure de son évaporation. On

filtre et on cherche dans le filtrat l'absence de tannin et de sel de mercure.

Après clarification du filtrat, on ajoute goutte à goutte de la soude normale au filtrat froid, jusqu'à ce que la solution soit à la limite de l'alcalinité. Quelques instants après, on recueille le précipité floconneux que l'on lave avec de l'eau alcaline très diluée ; on le redissout avec deux fois d'acide acétique normal et reprécipite avec cinq fois de la solution normale de soude.

On continue ce procédé jusqu'à purification complète, puis le précipité est dissous avec une quantité juste suffisante d'acide acétique normal. On sèche à 100° en maintenant cette température jusqu'à ce que toute trace d'acide acétique ait disparu. Il existe 2,05 % de néomyrtilline dans la feuille sèche (20).

γ) *Description de la néomyrtilline* (21).

La néomyrtilline $C_{24}H_{36}O_{18}$ est un méthoxygalloyl, glucoside obtenu à partir de toutes les espèces du genre *Vaccinium* et de toutes les autres espèces de plantes de la famille des éricacées.

La néomyrtilline se présente en écailles, brun rouge brillant ou en poudre d'un brun mat. Son odeur est un peu aromatique et sa saveur apparaît légèrement sure puis douce et astringente. La solution aqueuse au centième est nettement acide au méthylorange. La néomyrtilline n'est pas complètement soluble dans l'eau froide ou l'alcool, mais se dissout dans un mélange des deux ou dans un mélange tiédi en donnant une solution brun rougeâtre.

Un gramme dissous dans 10 cc. d'eau chaude et dilué à 200 cc. donne une solution de couleur ambrée permanente, sans dépôt.

Sa solution aqueuse au millième montre au polarimètre un pouvoir rotatoire gauche de : $\alpha_D = -0,7$.

Son poids moléculaire est de 612,29.

Son point de fusion de 57°C.

Caractère d'identité : L'on dissout 0 gr. 5 de néomyrtilline dans 25 cc. d'eau distillée chaude, puis l'on mélange cette solution au mortier avec 5 gr. d'oxyde de fer. Vingt minutes après l'on ajoute trois gouttes de soude décinormale. On filtre et on évapore le filtrat dans un verre à 100° C. On examine alors le résidu au microscope avec un grossissement de 250 diamètres. On identifie sans difficulté les cristaux de gluconate de fer, longs, incolores ou légèrement jaunâtres, polygonaux et acérés, des cristaux de gluconate de méthoxygalloyl sodique incolores ou légèrement jaunes, formant des rosettes étoilées à six pointes.

Structure moléculaire : Edgars (21) pense qu'il s'agit d'un digalloyldiméthoxyéthoxyglucose avec le groupe éthoxy sur l'atome de carbone 4,5 ou 6. Il appuie cette formule développée sur les faits suivants : la solution aqueuse est hydrolysée par la zymase avec formation d'un précipité d'acide gallique et d'un composé galloyl, identifiés par le test de Fluckiger, la solution contient alors 10 % de d-glucose détecté par la rotation optique et la glucosazone. La solution répond aux tests des réactions du méthoxygalloylglucose décrite par Fischer (23). Le fait qu'un peu d'acide gallique a été obtenu par hydrolyse semble pré-luder à l'idée que un ou deux groupes galloyl ont attaché des groupes méthoxy ou éthoxy.

II. — ÉTUDE PHYSIOLOGIQUE DE LA FEUILLE DE MYRTILLE ET DE LA NÉOMYRTILLINE. LEURS ACTIONS SUR LA GLUCOSURIE ET LA GLYCÉMIE.

Mark et Wagner (26), dans une série d'expériences, notent les bons effets de la feuille de myrtille sur l'hyperglycémie alimentaire du chien.

Eppinger, Mark et Wagner (22) obtiennent la prolongation de la vie d'un chien dépancréaté avec diminution et parfois suppression de la glycosurie.

Allen (17) constate que les rats et les lapins résistent à l'action de la néomyrtilline ; chez le chien dépancréaté il obtient une prolongation de survie de 4 à 5 semaines, la glycosurie reste basse et la glycémie est inférieure ou égale à 2 ou 3 grammes. Chez le chien partiellement dépancréaté, lorsqu'il ne subsiste que 1/50^e de la glande autour du canal de Wirsung, la néomyrtilline lui permet une survie indéfinie.

Edgars (21) conclut que l'expérience faite sur des lapins qui avaient une hyperglycémie alimentaire prouve que la néomyrtilline a des propriétés hypoglycémiques, qu'on l'emploie par voie hypodermique ou par voie buccale. Il a trouvé en particulier que des lapins ayant une hyperglycémie artificielle à 210 mgr. voient cette hyperglycémie revenir à 110 mgr. en 30 minutes avec le néomyrtilline (20).

Shpiner (28, 29) étudie des chiens partiellement et entièrement dépancréatés et les animaux prospèrent sans insuline avec un régime large additionné d'extrait de feuilles de myrtille. Aucune présence de sucre dans l'urine n'a été constatée.

EXEMPLE : Chien dépancréaté 19/20 et nourri avec un régime quotidien standard de :

Cœur de bœuf.....	250 gr.
Pain.....	100 gr.
Lait.....	250 gr.
Extrait de feuilles de myrtille..	15 à 30 grains

Dietering (19) entreprend alors dix ans plus tard des recherches en Allemagne et aboutit à des résultats opposés. D. ne prend comme animaux d'expérience que des chats et des lapins, sur ces animaux à jeun il constate une modé-

ration du taux de la glycémie avec des doses d'extrait de feuilles de myrtille de 0,1 à 3 gr. par kilogramme. Il n'a pu constater un abaissement du sucre sanguin chez les animaux soumis à une hyperglycémie alimentaire, ni d'action notable pendant de longs mois avec des doses de 0,15 gr. par kilogramme. D. continue ses recherches et accuse l'extrait de feuille de myrtille d'être d'une toxicité égale à celle de l'hydroquinone et sans action sur la glycémie, mais D. n'utilise pas la néomyrtilline mais un extrait banal de feuilles de myrtille et nous allons pouvoir extraire de son travail une toxicologie de l'extrait de feuilles de myrtille nous incitant à rejeter formellement l'emploi de ce médicament, mais n'infirmit en rien les précédentes conclusions sur la néomyrtilline qui est un corps pur.

TOXICOLOGIE DE L'EXTRAIT DE FEUILLE DE MYRTILLE.

Dietering (19) avait fait préparer pour ses expériences quatre extraits : l'extrait *a* était un extrait de feuilles préparé à froid et desséché avec prudence, l'extrait *b* représentait le résultat d'un traitement à l'eau chaude des feuilles déjà épuisées à l'eau froide. Par rapport à la plante sèche, il obtient *a* 1/6, *b* 1/30, il essaye *a*1 avec de jeunes plantes, *a*2 avec de vieilles plantes et *c* échantillon dont l'hydroquinone a été enlevé à l'éther.

Aux doses d'environ 5 gr. par kilogramme on note avec ces produits un commencement d'excitation et plus tard une paralysie du système nerveux central qui conduit rapidement à la mort aux doses de 10 à 18 gr. par kilogramme.

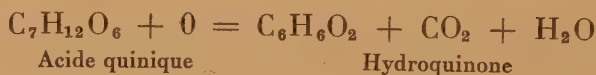
La dose quotidienne de 0,6 gr. par kilogramme détermine d'abord une perte de poids et une diminution de l'hémoglobine, puis après quatre semaines on note une accoutumance.

À la dose quotidienne de 1 gr. 5 par kilogramme les sujets succombent régulièrement à une forte cachexie, anémie et ictère.

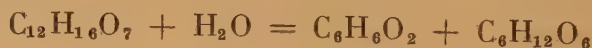
Dietering démontre l'identité d'action observée avec un empoisonnement par l'hydroquinone et des recherches parallèles lui montrent que l'hydroquinone cristallisée donne le même résultat toxique.

Or tout ceci n'a rien de surprenant, nous avons vu plus haut avec Senft (28') que les feuilles de myrtille contenaient de l'acide quinique et de l'arbutine. Or ces deux corps servent à préparer l'hydroquinone ainsi que l'explique Behal (18) :

L'hydroquinone $C_6H_4(OH_2)$ peut être obtenue d'abord dans la distillation sèche de l'acide quinique $C_6H_7(OH_4) - CO_2H$, ou encore en chauffant la solution aqueuse de cet acide avec de l'oxyde de plomb :



On obtient encore l'hydroquinone dans le dédoublement de l'arbutine sous l'influence de l'émulsine ou de l'acide sulfurique étendu, il se forme en même temps une molécule de glucose



III. — ÉTUDE CLINIQUE DE LA NÉOMYRTILLINE SON EMPLOI DANS LE DIABÈTE SUCRÉ

Allen (17) donne de la néomyrtilline à des diabétiques : 1 gr. par la bouche une heure avant les repas, les protéines et surtout la viande empêchant l'absorption de la néomyrtilline. Cette substance, chez le sujet normal, ne détermine jamais d'hypoglycémie ou de diminution de la glycémie à jeun ; par contre, elle empêche l'hyperglycémie secondaire à l'ingestion de glucose (1 heure après celle de néomyrtilline). Aussi active *per os* qu'en injection intraveineuse elle diminue l'hyperglycémie et la glycémie adrénalinique.

Rathery et M^{lle} Levina (27) ont étudié l'action de la néomyrtilline sur la glycémie, la glycosurie et l'acétonurie.

a) *Sur la glycémie.* — La néomyrtilline n'a pas d'effet immédiat net. Sur la glycémie observée le matin à jeun, la néomyrtilline semble provoquer une baisse de la glycémie surtout marquée à la suite d'ingestion de la substance pendant plusieurs jours. La néomyrtilline a présenté un certain effet sur la glycémie à la suite d'un usage plus prolongé : après quatre jours d'ingestion de 1 gr. les auteurs ont constaté chez trois malades une baisse de la glycémie de 2 gr. 80 à 2,05 ; de 2 gr. 55 à 1,69 ; de 3 gr. 45 à 3,15. Chez trois malades l'effet a été nul ; en doublant la dose de néomyrtilline l'effet qui avait été nul chez un malade est resté nul.

b) *Sur la glycosurie et l'acétonurie.* — La glycosurie chez deux diabétiques est tombée de 18 gr. à 0 et de 4 gr. à 0. Chez l'un de ces malades la néomyrtilline a été ingérée pendant six jours et chez l'autre pendant cinq jours. Chez trois diabétiques action nette, nulle chez deux autres. Action nulle sur les corps acétoniques.

Les auteurs concluent que la néomyrtilline, à la dose de 1 gr. par jour, a une action nette, mais non constante. Ils n'ont observé qu'un seul cas d'accident d'intolérance (diarrhée). Les sujets avaient été mis suivant les recommandations d'Allen au régime sans viande, et après étude comparative les auteurs concluent qu'en effet celle-ci paraît diminuer les effets de la néomyrtilline.

Edgars (21, 20) étudie les résultats provenant des publications d'Allen (15, 16, 17), de Watson (30) ou de ses recherches. Il constate qu'on emploie très souvent la néomyrtilline concurremment avec l'insuline. Il faut quelques mois ou quelques années pour aboutir au résultat suivant qui manque rarement : diminution graduelle puis disparition complète de l'insuline employée. Le traitement réussit

mieux chez les adultes et les gens âgés que sur les jeunes. Le grand avantage de la néomyrtilline est qu'elle peut se prendre par voie buccale, qu'elle ne cause jamais d'hypoglycémie ou de choc provenant d'une baisse brutale sur la teneur normale du sucre sanguin. Un examen des résultats donnés par Edgars nous permet de nous rallier entièrement aux conclusions prudentes et nettes de Rathery et M^{lle} Levina. Les auteurs américains emploient aussi des doses de un gramme (ou deux) par jour, vingt minutes avant les repas.

En résumé, la néomyrtilline semble être une substance intéressante qui possède une action nette sur la glycémie et la glycosurie de certains diabétiques. Elle n'agit pas sur la glycosurie aux dépens d'une hyperglycémie réactionnelle. Elle n'a pas d'action sur l'acétonurie.

CHAPITRE III

Les baies de myrtille et la myrtilline dans le traitement des affections intestinales et de la colibacillose.

Nous étudierons dans ce chapitre d'abord la composition chimique des baies de myrtille et plus particulièrement celle de leur matière colorante : la myrtilline, dont nous donnons plusieurs modes de préparation. Dans une seconde partie nous examinerons le pouvoir bactéricide des extraits de baies de myrtille, *in vitro* puis *in vivo*. Enfin dans un dernier fragment nous porterons notre attention sur de nombreuses observations cliniques de l'action d'un extrait de baies dont nous donnons la préparation et la composition chimique.

I. — COMPOSITION CHIMIQUE

A. — Composition générale.

De nombreux auteurs se sont attaqués à ce problème et ont étudié trois variétés différentes de myrtille. Nous donnons ci-dessous leurs résultats, tous ont trouvé de l'acide citrique, des sucres et une matière colorante hydrolysable par l'acide chlorhydrique. Seuls Merriam et Fellers se sont préoccupés des vitamines C et A, qui existent d'ailleurs dans la plupart des fruits.

α) *Vaccinium myrtillus*.

Nous empruntons à Tschirch (14) les chiffres et références suivants pour la composition des baies :

Sucres. — 4,78 à 6,28.

Sucre interverti : 21,29 à 30,67 % 20,13 (Kayser (44)).

Sucre dans la substance desséchée : Omeis (52, 53) constate qu'il n'y a pas de saccharose dans les fruits non mûrs. Il remarque aussi que le sucre croît avec le mûrissement et passe de 0,42 à 1,9 et à 5,06 %.

Acides. — Omeis trouve que dans les baies mûres le rapport des acides aux sucres est sensiblement de 1/3. On trouve 1 à 1,92 % d'acide libre calculé comme acide malique et s'y trouvant sans doute sous cette forme. Calculé en acide tartrique Kayser trouve 7,02 % dans les fruits secs, et Scheele trouve de l'acide malique et de l'acide citrique en quantité presque égale. On ne trouve pas d'acide benzoïque que Nestler a trouvé dans le *Vaccinium oxycoccus*.

Divers. — On trouve 0,5 % de pectine, de 0,76 à 1,28 de pentosane, 0,71 % de cendres contenant elles-mêmes 2 % d'oxyde de manganèse (Omeis). Nacken a décelé de l'inosite (51).

TENEUR DU JUS DE MYRTILLE FRAICHEMENT EXPRIMÉ.

TSCHIRCH D'APRÈS SCHLEGEL.

Sucre interverti	3,92	à 5,57 %
Alcool	0,15	à 0,74 %
Extrait	6,92	à 9,28 %
Cendres.....	0,20	à 0,22 %
Acidité totale calculée en acide tartrique	1,11	à 1,13 %
Acidité volatile calculée en acide acétique	0,023	à 0,032 %

Genevoix (40) en donne la composition suivante :

Sucre interverti 5 à 6 %, acide citrique, acide malique,

acide tartrique, de l'inosite, un tanin de nature glucosidique, de la pectine, de la pectose, de la matière grasse, 0,86 % de matières albuminoïdes, une matière colorante hydrolysable par l'acide chlorhydrique.

Il identifie l'acide citrique par le réactif de Deniges au sulfate mercurique et il dose l'acide citrique après précipitation à l'état de citrate de chaux et trouve 0,90 pour 100 gr. de suc.

Pour la matière colorante il la trouve soluble dans l'eau, insoluble dans le chloroforme, l'éther, la benzine, soluble dans l'acétone d'où on peut la reprécipiter par le chloroforme. Elle est précipitée par le sous-acétate de plomb et le perchlorure de fer ; de toutes ces données l'auteur conclut à une constitution tannoïdique de cette matière colorante que nous retrouverons plus loin étudiée par Willstätter et Zollinger (51) sous le nom de myrtilline.

Si Genevoix ne parle pas des vitamines, Combe dans sa réponse à Hutinel qui accusait son régime lacto-farineux de donner la maladie de Barlow, lui fait remarquer que son régime contient en particulier des myrtilles et que cela suffit (37).

β) *Vaccinium caesarensense*.

Nous reproduirons simplement ci-dessous le tableau donné par Edgars (39) qui donne aussi les techniques employées, mais celles-ci sont classiques.

Fruits frais non séchés :

Eau	85,23 %
Extrait sec total	14,77 %

Fruits secs, calculés par référence avec le fruit frais non séché :

Solide insoluble dans l'eau	2,51 %
Sucres, calculés en sucre interverti	9,29 %
Myrtilline	0,59 %
Acides de fruit citrique et malique	1,88 %
(équivalent de 0,89 % d'acidesulfuriqustandard).	
Protéines (N $\times$ 6,25 brut)	0,50 %

Cendres calculées sur le fruit séché à l'air :

Cendres totales	2,16 %
CaO : 3,6 ; K ₂ O : 53,7 ; MgO : 5,2 ; P ₂ O ₅ : 18,1 ;	
SO ₃ : 4,8	
Cendre insoluble dans l'acide.....	0,41 %

Edgars dans un autre article (20) aurait trouvé dans le fruit la substance hypoglycémiante de la feuille.

γ) *Vaccinium corymbosum*
et *Vaccinium pensylvanicum*.

Ces deux espèces ont été étudiées par Merriam et Fellers (44), les deux auteurs donnent les pourcentages suivants (humidité enlevée).

Protéines brutes	3,05-4,69
Extrait éthéré.....	2,13-4,69
Sucres	76,46-86,96
Fibre	5,16-12,58
Cendre	1, 25-1,58

Pourcentage en minéraux :

P ₂ O ₅	0,20-0,23
K ₂ O.....	0,56-0,64
CaO	0,074-0,171
MgO	0,067-0,108
Fe ₂ O ₃ + Al ₂ O ₃	0,014-0,017
Mn.....	0,00061-0,0126

La vitamine C contenue dans les baies rafraîchies et conservées varie de 0,5 à 1,6 unités internationales par gramme.

La gelée à 0°. Fahrenheit n'affecte pas la teneur en vitamine C. La cuisson et la conserve la réduisent seulement un peu. La décongélation la détruit.

Pour la vitamine A, les baies en contiennent environ 1 unité internationale par gramme qu'elles soient sauvages ou cultivées.

B. — La myrtilline.

α) Extraction de la myrtilline.

Procédé de Willstätter et Zollinger (51). Les auteurs appellent d'abord l'attention sur quelques précautions : la matière colorante des baies peut souffrir du séchage, aussi l'alcool chlorhydrique versé sur les baies doit prendre une couleur bleu rouge et non brun rouge.

Les baies fraîches réduites à la presse à fruit puis à la presse hydraulique, sont séchées à l'air chaud. On obtient ainsi un poids de peaux sèches représentant 6 % des baies et contenant la moitié de la matière colorante. Le meilleur procédé consiste à placer les peaux pulvérisées dans de l'alcool chlorhydrique, à froid la dissolution est très lente et à chaud on altère légèrement le glucoside. Les auteurs emploient l'alcool éthylique absolu ou l'alcool méthylique bouillant auxquels ils ajoutent seulement deux gouttes d'alcool chlorhydrique. Ils traitent ainsi pendant une heure au bain-marie bouillant 500 gr. de matière pulvérisée avec un litre de solvant ; après refroidissement ils ajoutent 125 cc. d'alcool chlorhydrique à 2 %. Ils essorent l'extrait et recommencent une ou deux fois pour avoir le plus de matière colorante. L'extrait alcoolique est alors précipité par l'éther à raison de 2 ou 3 litres d'éther pour 1 litre d'alcool. Une grande partie est gardée pour la purification et pour la solution de cet extrait on ajoute environ le double de son volume d'acide acétique cristallisable qui retient en solution une grande partie des impuretés de l'anthocyanine. Dans les conditions favorables le précipité est sirupeux (séché il pèse

environ 17 à 18 gr.). Il est encore impur mais la précipitation sous forme de sel de plomb est sans utilité pour la purification de la myrtilline. Willstätter donne plusieurs procédés de purification soit sous forme de picrate soit sous forme de chlorhydrate.

Dans un autre travail, Willstätter et Zollinger donnent les précisions suivantes pour la purification de la myrtilline (60). Pour la purification à l'état de picrate, le produit brut obtenu à partir de 50 kgr. de baies de myrtille est délayé dans 10 litres d'acide picrique en solution saturée, le picrate tombe en fines aiguilles (133 gr.), mais l'eau mère retient beaucoup de matière colorante. Willstätter et Schudel (61) notent que pour la préparation des matières colorantes par le procédé au picrate il faut tenir compte que le sel alcalin de l'acide picrique passe avec dans les solutions de liquides organiques.

Dans le traitement par l'acide chlorhydrique méthylalcoolique, ils précipitent par l'éther un chlorure de myrtilline amorphe qui n'est pas assez pur pour cristalliser. Ils dissolvent alors le chlorure dans de l'alcool méthylique chaud contenant de l'acide chlorhydrique (30 gr. dans 300 cc.) puis ils déplacent le chlorure de la solution avec 300 cc. d'acide chlorhydrique concentré. Au bout d'une heure le chlorure précipite en cristaux homogènes d'un éclat de bronze, qui maintenant cristallise bien dans l'esprit de bois contenant 7 % d'acide chlorhydrique. Un caractère de pureté est cet éclat de bronze. Aussi longtemps que le précipité sèche en vert il n'est pas assez pur pour la cristallisation.

Le procédé d'extraction d'Edgars (39) est presque entièrement calqué sur celui de Willstätter à cela près qu'Edgars emploie constamment l'alcool méthylique et la purification chlorhydrique.

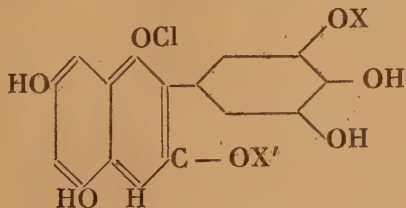
Nous conseillons l'extraction par ces méthodes après division par la terre à foulon suivant un procédé que nous avons décrit pour la levure de bière (40).

β) *Propriétés et composition moléculaire de la myrtilline.*

Le chlorure de myrtilline se présente en cristaux d'un brun bronzé foncé, possédant un fort éclat métallique. Ce sont des tablettes à trois faces s'arrondissant sous forme d'un rhomboèdre à angles pointus. L'aspect est gris violet, brun olive ou brun rouge. Placé dans un exsiccateur, il retient encore une molécule d'eau qui ne s'en va que dans le vide à 105°. Sa formule brute est la suivante $C_{22}H_{23}O_{12} \cdot Cl, 4H_2O$. Willstätter (62). La matière colorante de la myrtille possède en solution alcoolique diluée par l'eau, à l'examen spectrographique, une large bande entre F et E 1/2 D avec un maximum à bE (Tschirch (14)). Très soluble dans l'eau, et l'alcool méthylique, cette matière colorante est insoluble dans l'éther, le chloroforme, la benzine, le sulfure de carbone, en solution neutre, ou acide elle passe dans l'alcool amylique. Elle réduit la liqueur de Fehling à l'ébullition. Elle passe dans l'urine et les matières fécales. Späth (55).

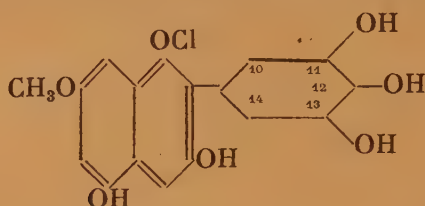
Hydrolyse. — On fait l'hydrolyse du chlorure de myrtilline en en dissolvant 0 gr. 2 dans 2 cc. 5 d'eau chaude auxquels on ajoute 8 cc. d'acide chlorhydrique à 25 % et on chauffe à l'ébullition pendant 2 minutes 1/2. Le chlorure de myrtilline se décompose en une molécule de galactose et une molécule de chlorure de myrtillidine qui cristallise déjà à chaud et que l'on sèche dans un exsiccateur.

Le chlorure de myrtillidine est très soluble dans l'eau, normalement soluble dans les alcools méthylique et éthylique. Il répond à la formule brute $C_{16}H_{13}O_7Cl, 2H_2O$. C'est une anthocyanine de formule développée suivante (54) :



La position du groupe méthyle est incertaine et peut être en X ou X'.

Pour Edgars (39) la formule serait la suivante :



Pour Willstätter et Zollinger (63) le groupe méthyle ne se trouve pas fixé sur le noyau phloroglucine: 0 gr. 7 de myrtilidine chauffés avec 40 gr. d'une solution de potasse à 75 %, 4 minutes à 110°, après acidification et extraction étherée, le produit de scission phénoliqué ne donne pas d'iodure de méthyle avec l'acide iodhydrique.

*Note sur les rapports de la myrtilline
avec d'autres groupes.*

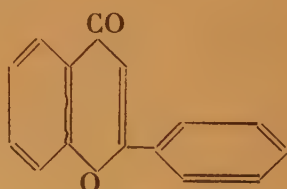
En chimie organique, le cycle composé de cinq atomes de carbone et d'un atome d'oxygène s'appelle le cycle pyranique qui existe sous deux formes : α pyranne et γ pyranne. Grignard (43). Si l'on joint à ce groupement un noyau benzénique nous aurons le chromène, dont l'haematoxyline est un dérivé. Si dans ce chromène on remplace le groupement méthylénique par un groupe carbonyle CO nous aurons le chromone, et la flavone, substance mère de la quercetine, n'est autre que le β phénylbenzo-pyrone.



Chromène

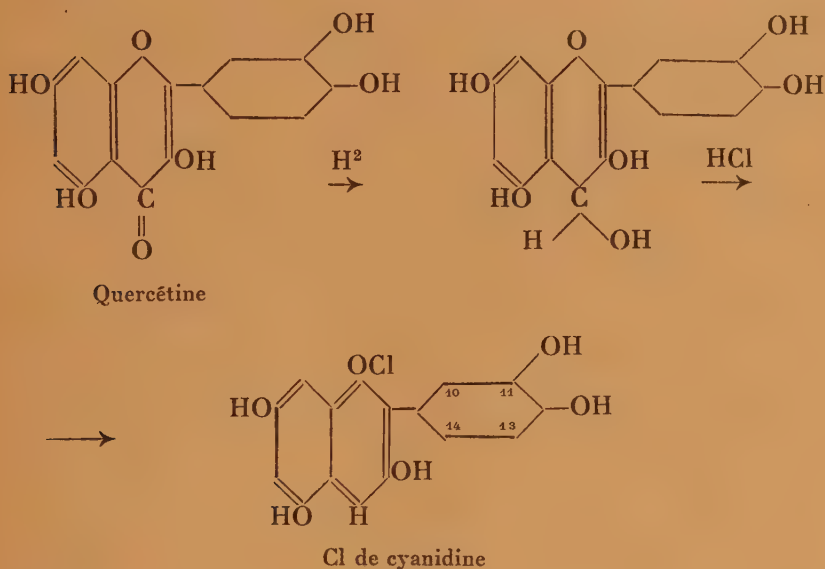


Chromone



Flavone

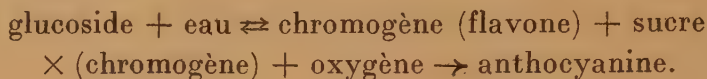
Or, Willstätter et Mallison (59) s'attaquant au problème de la formation des anthocyanines, maintiennent que les substances sont produites lorsqu'on attaque la quercétine qui est un flavonol, par l'hydrogène naissant, suivant la réaction suivante :



Et si dans la cyanidine nous remplaçons l'hydrogène situé en 13 par un oxydrile OH, nous avons la delphinidine (matière colorante du delphinium) et la myrtillidine, nous l'avons vu, est un monométhyléther de delphinidine. Si la myrtilline est un monogalactoside de myrtillidine, Willstätter et Martin, étudiant l'althéine, matière colorante de l'*Althea rosea*, l'ont identifiée comme un monoglucoside de myrtillidine (60).

Ces matières colorantes dérivées de la cyanidine se trouvent dans de très nombreuses feuilles et quantités de fruits. Sur la répartition dans les fruits, Onslow (54) remarque que dans les drupes et les baies, le pigment est tantôt limité à l'épicarpe (*Prunus*, *Vitis*), tantôt présent dans l'épicarpe et le mésocarpe (*Rubus*, *Ribes*, *Ligustrum*, *Vaccinium*, etc.).

Sur leur formation dans la plante Wehldale donne le schéma suivant (58) :



II. — ACTION BACTÉRICIDE DES BAIES DE MYRTILLE

En 1903 Bernstein (33) entreprend des expériences au laboratoire de Saint-Bartholemew's Hospital, et montre qu'une décoction de baies de myrtilles stérilise les cultures de bacille d'Eberth, de bacille de Gaertner, et de *Bacterium coli* en vingt-quatre heures. Il fait une décoction de baies et obtient un poids de liquide égal au poids des baies, il examine l'action du jus de fruit ainsi préparé sur le colibacille et le bacille typhique. Il faut avec sa technique entre 1 h. et 24 h. pour stériliser une culture de colibacilles et environ le double pour le bacille typhique. Bernstein essaye aussi une culture neutralisée pour éliminer l'action des acides et stérilise ainsi en 24 heures des cultures de *B. typhique*, *B. de Gärtner*, *B. cholérique* et *Bacterium Coli*.

En 1926, Cambessedès et Bourgeois (36) étudient et démontrent l'étape lymphatique du colibacille dans le syndrome entérorénal : ils injectent dans les ganglions mésentériques du lapin ou du chat, un dixième de centimètre cube d'une culture de colibacille de vingt-quatre heures diluée elle-même au dixième, les germes passent dans le sang très rapidement et peuvent y être décelés pendant vingt-quatre heures. On les trouve dans l'urine après un délai de quarante-huit heures, en moyenne, et la durée de cette bactériurie se prolonge pendant un temps variable atteignant habituellement plusieurs semaines. Or, dit Cambessedès dans un autre travail (35), « en utilisant la même souche de colibacille et la même technique sur le lapin, nous avons vu

qu'on ne déterminait plus ce passage du colibacille quand on injectait un mélange fait extemporanément de notre solution de myrtilles avec la dose habituelle de 1/10 de colibacilles virulents qui nous donnait à tout coup, à ce même moment, la bactériémie presque immédiate suivie de colibacillurie ».

Cambessèdes décrit ainsi la préparation de l'extrait qu'il a utilisé : « Nous avons broyé au mortier d'agate 250 gr. environ de myrtilles fraîches, le produit ainsi obtenu a été évaporé dans le vide, repris par l'alcool à 90°, laissé en présence de celui-ci pendant 48 heures ; une partie de cet extrait alcoolique a été traité pour avoir une solution aqueuse, l'alcool en a été rejeté par évaporation et le résidu a été ensuite repris en solution dans l'eau ». L'auteur ne donne pas de renseignements plus précis sur la teneur en matière colorante de sa solution de myrtille. Quoi qu'il en soit, il note que dans une proportion de 4 %, sa solution de myrtille, ajoutée dans une culture de colibacilles, stérilise celle-ci, et qu'une solution à 1 % gêne très sensiblement le développement de ce même colibacille. Au point de vue colorant Cambessèdes note que le produit alcoolique apparaît comme un colorant basique assez électif pour les noyaux. Il n'a pas noté d'affinité très élective suivant les microbes étudiés.

Nous-mêmes avons effectué quelques recherches très simples pour vérifier les expériences des différents auteurs. Avec une solution de myrtilles dont nous donnons la préparation dans le titre suivant nous avons fait les constatations suivantes :

Si entre lame et lamelle nous plaçons une goutte de culture de colibacille provenant d'une urine et cultivé dans du bouillon, nous voyons très nettement les colibacilles se déplacer constamment ; si alors nous introduisons une goutte de notre solution de myrtilles, les microbes deviennent rapidement immobiles et prennent une coloration violette ; ces microbes sont tués car ils ne se prêtent à aucun réensemencement.

cement. Moins d'une demi-minute suffit pour tuer tous les colibacilles de la lame. Nous avons aussi observé l'action empêchante de notre solution de myrtille sur le développement d'une culture de coli et ceci à des doses oscillant autour de 10 %.

III. — ÉTUDE CLINIQUE DES BAIES DE MYRTILLE ET DE LEURS EXTRAITS

A. — Aperçu historique de l'emploi des baies de myrtille en thérapeutique.

LES ANCIENS.

Dioscoride, relate Leclerc (46), les recommandait comme propres à resserrer les tissus, à combattre la dysenterie, à modérer le flux menstruel. Arnaud de Villeneuve (57) utilisait leur astringence contre les hémorroïdes. « Faites bouillir dans l'eau, dit-il, un sachet composé de trois parties de roses et de quatre de myrtilles, exprimez-le, et, lorsqu'il sera tiédi, que votre malade y reste longtemps assis matin et soir. » Brunsselsius (34) les rangeait parmi les *constrictae alvi* et Dom Nicolas Alexandre (32), bénédictin, conseillait à ce titre le rob de leur jus épaissi mêlé d'un peu de sucre. Leclerc (46) cite encore des médecins allemands comme Plasse qui prônait l'efficacité des myrtilles dans les diarrhées des enfants, même âgés de quelques semaines, comme Richter qui les applique au traitement des entérites et du scorbut, comme Seidl qui dit en avoir obtenu d'excellents résultats dans une épidémie de dysenterie.

LES MODERNES.

Les auteurs modernes ont employé les myrtilles soit pour l'usage interne, soit pour l'usage externe et nous nous occuperons d'abord de ces derniers.

Winternitz puis Hebra (66) préparent un composé en faisant bouillir les fruits 5 à 7 heures et en ajoutant un peu d'extrait de myrrhe. Ils badigeonnent les points eczémateux avec ce sirop et lavent 24 à 72 heures après, avec du sérum physiologique ; ils traitent de la même manière les brûlures au deuxième degré.

Kraus, élève de Winternitz (67), cite un cas d'eczéma rebelle guéri après enveloppement de drap mouillé et application de myrtille.

Quelques auteurs modernes ont employé les baies de myrtille en usage interne. Winternitz (64) voit la décoction concentrée de baies réussir dans des cas de diarrhées, même tuberculeuses où les styptiques et opiacées avaient échoué (il s'en est même servi en injections contre la blennorrhagie). Puschkine (68) emploie la macération alcoolique dans les diarrhées de l'enfance à la dose de quinze à vingt gouttes par jour. Bernstein (33), à la suite des travaux que nous avons précédemment rapportés, l'emploie dans les entérites et les fièvres typhoïdes. Combe, de Lausanne (37, 38), a fait beaucoup pour répandre les myrtilles en diététique, il en associait les baies à tous les régimes alimentaires destinés à combattre la putréfaction azotée de l'intestin. « Les myrtilles, écrit-il, se mangent soit fraîches, soit en compotes avec les puddings, soit sous forme de vin de myrtilles. » Enfin nous ne saurions oublier Leclerc (46) qui donne une posologie des différentes préparations de myrtille, posologie qu'il dit d'ailleurs fort élastique étant donné l'absence de toxicité des produits : décoction à 10 % (de 2 à 5 tasses par jour), teinture (3 à 5 gr.), extrait aqueux (1 à 2 gr.), extrait fluide (1 à 5 gr.).

**B. — Action thérapeutique
d'un extrait de baies de myrtille.**

α) Technique spéciale de préparation.

Pour préparer notre extrait de baies nous avons suivi les idées directrices suivantes : avoir d'une façon simple la matière colorante et les acides de fruit à l'exclusion des pulpes, pépins, et matières pectiques et albuminoïdiques propres à la fermentation (Bernstein (33') dans ses directives pharmaceutiques conseillait déjà de ne perdre aucun des constituants du fruit, mais d'employer entièrement le jus contenant tous les composants du fruit).

On récolte les myrtilles mûres, mais sans trop. Les baies sont nettoyées soigneusement pour en enlever les feuilles et impuretés. Elles sont ensuite empilées dans de grands bocal en verre d'une contenance de un à cinq litres, on remplit d'eau et on bouche hermétiquement. Ces bocaux sont portés à 100° pendant cinq minutes, cette température étant atteinte progressivement en cinquante-cinq minutes. Les récipients sont refroidis et on laisse macérer les myrtilles pendant un temps variable qui doit être d'au moins un mois et de six mois au plus. La matière colorante et les principes solubles diffusent dans l'eau.

Le temps révolu, on essore les baies et récolte l'extrait que l'on place quarante-huit heures dans une chambre froide pour le clarifier, l'on passe à la chausse et répartit en flacon de 60 cc. que l'on stérilise à l'autoclave dix minutes à 100°.

*β) Composition chimique et caractères physiques
de l'extrait de baies.*

Cet extrait qui est une sorte d'extrait fluide aqueux, doit être de couleur franchement violette, une couleur rouge vineuse indique une mauvaise qualité : myrtilles mals ré-

coltées, extrait trop longtemps chauffé. Au bout d'un certain temps, une partie de la matière colorante dépose, mais se remet très facilement en suspension par agitation. Le goût est très spécial, à peine sucré, un peu acide, un peu astringent.

En solution à 1,5 % cet extrait de myrtille possède une coloration violette correspondant à une solution de violet de méthyle 5 B préparée de la façon suivante :

Solution mère à 1 %.....	X gouttes
Acide acétique.....	XX gouttes
Eau distillée	100 cc.

Extrait sec obtenu par évaporation au bain-marie :

et un séjour de 12 heures à l'étuve à 100°	25,2 %
après un séjour de 50 heures à 100°	17,2 %

Sucres recherchés après défécation au réactif de Patein-Dufau.

$$\alpha D = - 2^{\circ}.26'.$$

Sucres dosés par la technique de Bertrand après défécation au Patein : 8 gr., 6 %, exprimés en glucose.

Acidité totale. Cette acidité a été dosée après destruction de la matière colorante. Cette destruction a été effectuée par le perhydrol en milieu alcalin et après avoir dosé l'acidité du perhydrol nous avons dosé l'excès de soude normale :

Acidité : 3 gr. 90 % exprimé en HCl.

Cette acidité exprime l'acidité vraie de l'extrait et les acides produits par l'oxydation au perhydrol.

Myrtilline. Nous avons séparé la myrtilline à partir de l'extrait sec en employant le procédé de Willstätter et Zollinger décrit plus haut. Nous avons trouvé :

Myrtilline : 7 gr., 0 %.

γ) Observations cliniques

1. Observation de M^{me} F..., 65 ans, sans profession.

M^{me} F... est soignée depuis quinze ans pour des troubles divers qui ont imposé un diagnostic de colibacillose et constipation. On l'a traité à ce moment avec un auto-vaccin préparé par l'Institut Pasteur, puis par un stock-vaccin spécialisé, ce dernier a simplement produit une très forte réaction de shock avec température à 40°, mais aucune amélioration. La malade est alors envoyée à Chatel-Guyon, pendant deux années ; elle fait sa cure soigneusement mais sans résultats appréciables.

La crise va et vient sans que l'on sache pourquoi ; la malade qui s'observe beaucoup, surveille son régime et prend soin de ne pas trop se surmener ; cela ne l'empêche pas de faire un jour sans raison un clocher de température à 40° avec frisson, fatigue extrême, constipation ; autour de ces crises un peu de neurasthénie complète ce tableau d'atteinte colibacillaire.

La malade prend alors différents médicaments spécialisés composés de charbon et d'antiseptiques variés : urotropine, benzonaphtol, etc. : aucun résultat. Elle essaye même un régime spécial qui échoue de la même manière. Le suc gastrique de porc utilisé accentue les crises au lieu de les diminuer. Le seul résultat à peu près convenable a été procuré à la malade par des ampoules de bleu de méthylène prises par voie buccale. Sur les conseils de diététiciens, la malade prend alors de la confiture de myrtille, éprouve un soulagement, suivi d'une recrudescence de constipation, qu'elle traite par la V...

Nous traitons alors la malade par l'extrait de baies de myrtille :

Premier traitement : un flacon par jour pendant six jours, traitement incomplet, malgré cela amélioration très nette.

Deuxième traitement : après évacuation intestinale par la V... un flacon matin et soir pendant 8 jours. Depuis quelques mois pas de nouvelles crises.

2. — Observation prise par le D^r M... sur lui-même.

Malade fortement constitué, 35 ans environ, rentre de vacances avec un état saburral, de la constipation, de la fièvre. La tempéra-

ture monte progressivement, le malade s'alite et pendant plusieurs jours la fièvre reste presque en plateau, 39°5 le matin 40° le soir. Le malade se soigne d'abord lui-même avec des spécialités à base de charbon plus ou moins naphtolés ; quelques jours après il prend par voie buccale des vaccins intestinaux et des antiseptiques urinaires à action spécifiquement anticolibacillaire. Après quatre à cinq jours sans grande amélioration, il appelle un de ses confrères qui trouve un ventre ballonné, gargouillant, et un état de prostration du malade. Il fait un prélèvement sanguin qu'il envoie au laboratoire pour hémoculture : la réponse du laboratoire est négative. Nous traitons alors le malade par un lavage intestinal à la recto-panbiline et l'administration buccale d'extrait de myrtille : un flacon matin et soir le premier jour, trois flacons par jour les jours suivants. Dès la fin du second jour la température descend à 38°5, le malade se sent mieux, et le quatrième jour de notre traitement myrtillé la température est normale, le malade a recouvert son appétit et demande à se lever. Il reprenait ses consultations le lendemain et cessait alors de prendre de l'extrait de myrtille.

3, 4, 5. — Trois observations identiques transmises par le Dr Go..., à Paris.

Trois cas de colibacillose nette chez des malades qui avaient auparavant des désordres intestinaux que l'on qualifiait d'entérite ou d'entérocolite. Chez ces trois malades, le Dr Go... a été appelé un jour pour état grippal et a diagnostiqué une poussée de colibacillose aiguë avec frisson, haute température, abattement et adynamie.

Il a traité et guéri ces trois cas avec le simple traitement suivant : un flacon d'extrait de myrtille matin et soir pendant trois à six jours.

6. — Observation d'un vieux colonial.

Cet homme âgé d'une cinquantaine d'années avait passé quinze années aux colonies et était atteint de diarrhée entéritique saisonnière, caractérisée par un ballonnement abdominal, de l'insomnie et des aigreurs. Cette diarrhée survenait chaque année au printemps vers le mois de juin et durait quinze jours à un mois. Nous prescrivons au malade six flacons d'extrait de myrtille à raison de deux flacons par jour. Le malade revient au bout de trois jours et nous dit simplement : « Je connais maintenant mon médicament », il

n'avait plus de trouble digestif, la langue propre, le sommeil était plus reposant et son caractère plus gai. Ce malade est le premier que nous ayons traité par notre extrait, il a fait cette année deux cures préventives d'extrait de myrtille et n'a pas eu sa diarrhée saisonnière habituelle.

7. — M. J..., 30 a ns.

Cet homme, après des excès de charcuterie, fait une crise d'entérite avec ventre douloureux, ballonné, sept à huit selles par jour, légère température à 38°. Nous le mettons à la diète hydrique pendant vingt-quatre heures avec deux flacons d'extrait de myrtille par jour, le lendemain même il n'avait plus de selles et l'abdomen était moins douloureux. Le surlendemain tout était normal, langue propre, ventre libre et selle normale.

Ici encore l'arrêt de la diarrhée n'est suivie d'aucune crise de constipation comme cela arrive souvent avec les antidiarrhéiques habituels.

OBSERVATIONS DE BÉBÉS ET D'ENFANTS.

8. — Observation du D^r S...

Nourrisson de 7 mois alimenté au lait de vache. Présente depuis quelque temps des troubles digestifs accompagnés de vomissements et diarrhées jusqu'à cinq et six selles par jour. Ce bébé est vu par plusieurs médecins qui essayent une thérapeutique variée : citrate de sodium, ferments lactiques sans grand résultat. Le petit malade est alors traité par notre extrait de myrtille pendant deux jours seulement à raison d'un demi-flacon, soit trente centimètres cubes matin et soir. La guérison totale a été obtenue, plus de vomissement, plus de diarrhée.

9. — Observation du D^r S...

Bébé de douze mois, langue saburrale, vomissements. Ce bébé n'est pas atteint de choléra infantile vrai mais de diarrhée cholériforme dûe au lait de vache qu'il absorbait nature en grande quantité et le plus souvent cru. Le traitement prescrit est de un demi-flacon d'extrait de myrtille deux fois par jour. Trois jours après la guérison est complète, la langue est propre, il y a meilleure assimilation des aliments. Le poids reprend sa marche ascendante. C'est un fait sur lequel nous devons insister ici, nous avons souvent observé après

l'administration de notre extrait une meilleure digestion et nous attribuons ce fait aux acides citrique et malique que contiennent les baies de myrtille.

10. — Observation du D^r S...

Bébé de quinze mois de milieu pauvre, mal alimenté, sans hygiène, fait comme dans l'observation précédente une diarrhée cholérique que l'on traite de même par trente centimètres cubes d'extrait de myrtille deux fois par jour. Guérison complète deux jours après.

11. — Diarrhée sanguinolente.

Nourrisson de huit mois atteint de diarrhée sanguinolente, due à une intoxication au calomel.

Cette diarrhée résiste aux traitements classiques des diarrhées essayés tour à tour par le médecin traitant. Il arrive bien à juguler la diarrhée mais celle-ci est suivie d'une période de constipation due aux médicaments prescrits et de nouveau il se déclenche une diarrhée sanguinolente. Nous prescrivons trente centimètres cubes d'extrait de myrtille deux fois par jour pendant trois jours. Nous assistons dès le lendemain à une amélioration, et la guérison survient au bout des trois jours, guérison non suivie de constipation.

12. — Crise diarrhéique.

Chez un nourrisson de cinq mois nourri au lait sec, nous voyons survenir brusquement une crise diarrhéique, sans aucune raison apparente. L'enfant continue malgré cinq selles par jour à bien se porter, il ne fait pas de dents. Nous prescrivons deux cuillerées à soupe par jour d'extrait de myrtille que nous conseillons de donner dans deux des biberons. Au bout de deux jours la crise diarrhéique est jugulée définitivement.

13. — Forme gravidique de colibacillose.

M^{me} M..., enceinte de trois mois, primipare, est atteinte d'alternatives de diarrhée et de constipation et présente surtout des selles soufflées qui inquiètent la malade. Un régime acidifiant est essayé, car ces selles sont fortement alcalines et putrides. Ceci dure quinze jours sans grande amélioration; le ventre est souple, gargouillant, sans autre symptôme que ces selles anormales. Peu à peu, un état

nauséux s'installe que l'on attribue à la grossesse. La malade prend alors des ferments lactiques qui n'agissent pas. La température s'élève le soir de quelques dixièmes 37°5, 37°7 et la malade ressent alors une sensation de pesanteur dans le bas-ventre lorsqu'elle urine, cette sensation est suivie quelques jours après d'une douleur violente à la miction, les urines sont troubles et colorées en rouge par d'assez importantes émissions sanguines. Ces urines sont examinées quelques jours après, à la suite d'un prélèvement aseptique et révèlent la présence de pus, d'hématies, de colibacilles nombreux et de traces d'albumine. La malade s'est alitée et la température oscille autour de 37°5 le matin et de 38°5 le soir. La malade dort mal et est particulièrement fatiguée vers les trois à quatre heures du matin, elle s'endort vers six heures d'un sommeil pesant. Le col laisse échapper des émissions sanguines mais reste fermé. Nous prescrivons concurremment une décoction de graine de lin et de bois de réglisse pour calmer la cystite, deux flacons de 60 cc. d'extrait de myrtille deux fois par jour et si nécessaire trois flacons, enfin un lavement laudanisé pour prévenir l'avortement. La cystite et les intestins rentrent dans l'ordre au bout de huit jours. Grâce à un régime judicieux, nous maintenons les intestins en bon état, mais nous n'avons pu juguler la tentative d'avortement.

14. — Colibacillose post-gravidique. Dr B..., à V.

Jeune femme d'une trentaine d'années, accouchée aux fers, présente une fièvre légère à 38°2, 38°5 qui ne cède pas. L'urine, prélevée aseptiquement, montre la présence nette de nombreux colibacilles mais sans pyurie. La malade dort mal, est asthénique avec des idées noires. Malgré une alimentation normale l'intestin fonctionne mal, les selles sont légèrement diarrhéiques. On prescrit à la malade deux flacons d'extrait de myrtille par jour, la crise cède après quelques jours de traitement, on continue le traitement myrtillé pendant encore deux jours. Malgré un autre accouchement, il n'y a pas eu de récidence depuis.

ECHECS.

Nous ne parlerons que pour mémoire de quelques échecs que nous avons eu au début et qui sont dus à l'administration de trop faibles doses d'extrait : 30 cc. au lieu de 180 cc.

que nous avons utilisé par la suite, car avec Combes, avec Leclerc, avec Cambessedes, nous avons vu la nécessité d'employer de hautes doses. Nous citerons seulement deux échecs-types.

15. — Femme enceinte d'une trentaine d'années, nerveuse, au début de sa grossesse est atteinte de diarrhée à deux selles par jour avec ventre souple, très léger état saburral, deux selles par jour. Cette diarrhée résiste à tous les traitements et à notre extrait de myrtille, et cède brusquement le deuxième mois de la grossesse sans aucun nouveau traitement.

16. — M^{me} L..., 35 ans, employée.

Est atteinte de diarrhée sanguinolente à cinq à six selles par jour, se prolongeant des semaines et des mois, avec asthénie profonde et amaigrissement mais sans température. Cette crise diarrhéique se renouvelle tous les 6 mois environ. Tout a été recherché sans résultats : parasites, amibes, etc. Le médecin traitant pense à un intestin ulcéreux et prescrit un lavage au sulfate de zinc qui réussit. Cette dame vient nous voir pour une nouvelle crise où le lavement au sulfate de zinc avait échoué. Nous prescrivons trois flacons myrtillés pendant quatre jours : échec ou plutôt amélioration très légère. Nous avons réussi à guérir la malade par des lavements d'huile d'olive vitaminée (vit. A) et laudanisée.

Conclusions.

1. — Dans une première partie, nous avons décrit et rassemblés les innombrables espèces et variétés du genre *Vaccinium*, plus de 100, décrites et étudiées parfois sous le nom de myrtille surtout à l'étranger. Il existe parmi ces espèces de grandes différences macroscopiques puisque leur taille varie de quelques décimètres (*V. Caespitosum*) à dix mètres (*V. arboreum*) et la teinte de leurs baies du blanc au noir. Cette étude était nécessaire pour placer dans leur cadre réel les études des différents chercheurs et pour individualiser le *Vaccinium myrtillus* L., sur les baies duquel nous avons travaillé. Il semble d'ailleurs que toutes ces vacciniées ont sensiblement la même composition chimique et les mêmes principes actifs.

2. — De l'étude des feuilles et de la néomyrtilline dans le traitement du diabète sucré, il ressort qu'il faut dès l'abord distinguer entre feuilles et extraits de feuilles et un de leurs principes actifs : la néomyrtilline.

L'extrait de feuille réalisé à froid et à chaud par Dietering, est toxique, d'une toxicité analogue à l'hydroquinone et de plus n'a aucune action sur le sucre sanguin. Il faut donc rejeter absolument l'emploi de ces extraits ; et, par voie de conséquence, il nous semble que l'emploi des feuilles de myrtille utilisées en médecine populaire comme antidiabétique, soit en décoction, soit en infusion est non seulement sans effet, mais peut être toxique et en particulier provoquer une certaine anémie.

La néomyrtilline, elle, possède une action réelle quoique inconstante sur le diabète sucré, elle peut dans une certaine mesure remplacer l'insuline. Elle abaisse la glycémie, rend parfois le malade aglycosurique, mais n'agit pas sur

les corps cétoniques. La dose moyenne utile semble être de un gramme par jour.

3. — L'emploi des baies de myrtille dans le traitement des affections intestinales est presque légendaire. Nous avons repris cette étude, pour la vérifier et la compléter en portant surtout notre attention sur le traitement des colibacilloses.

Parmi les principes actifs des extraits, jus et sucs de baies de myrtille, nous trouvons des sucres, des acides de fruit et une matière colorante : la myrtilline.

Nous avons préparé un extrait qui contient ces principes à l'exclusion de tous autres, protéines en particulier. Notre extrait, ainsi d'ailleurs que les extraits de différents auteurs, possède incontestablement une action bactéricide, *in vitro*, sur les colibacilles et sur les microbes du groupe typhique. Cette action semble due à la matière colorante : la myrtilline, qui est un monogalactoside de myrtillidine, la myrtillidine étant elle-même une anthocyanine, que l'on retrouve en particulier dans les feuilles de l'*Althea Rosa*.

De nos observations cliniques il résulte que l'extrait de baies de myrtille décrit est actif sur les colibacilloses à point de départ intestinal, sur les diarrhées plus ou moins microbiennes, et sur les diarrhées infantiles. Il semble échouer dans les cas de troubles intestinaux par déséquilibre neurovégétatif (grossesse, nervosité) et dans ceux provoqués par des ulcérations intestinales.

Vu : Le Président de la thèse,
VILLARET.

Vu : Le Doyen,
M. TIFFENEAU.

Vu et permis d'imprimer :
le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

I. — BOTANIQUE DES VACCINIUM

1. BENTHAM (G.) et HOOKER (J. D.). — *Genera Plantarum*. London, 1876, vol. II, part. 2, 564-577.
2. BONNIER (G.) et DE LAYENS (G.). — *Nouvelle flore*. Librairie générale enseign. techn., 1 vol., 286 p.
3. COUTIÈRE (H.). — *Le monde vivant*. Les éditions pittoresques, 1930, 5 vol., vol. V, 259.
4. GARCIN. — *Recherches histogéniques des péricarpes charnus*. *Ann. Sciences nat.*, 1890.
5. GRAY (A.). — *Synoptical Flora of North America*. Ivison and Co, New York, 1884, vol. II, part. 1, 15-26.
6. GUIBOUT (N. J. B. G.). — *Histoire naturelle des drogues simples*. Baillière, Paris, 1869, vol. 3, 11-12.
7. GUIGNARD (L.). — *Le jardin botanique de la Faculté de pharmacie de Paris*. Marqueste, Toulouse, 1922, 1 vol., 180 p.
8. KIRSCHLEGER. — *Flore d'Alsace*. Strasbourg, 1852, 3 vol., vol. I, 387-388.
9. LACHOT (H.). — *Flore de l'arrondissement de Semur*. Lenoir, Semur, 1885, 1 vol., 714 p.
10. LINNÉ (C.). — *Species plantarum*, 1753.
11. MACKENZIE (K.). — *In Torreyia*, vol. X, n° 10, oct. 1910.
12. MUNSON (W. M.). — *The Horticultural Status of the Genus Vaccinium*. Maine Agricultural Experiment Station. *An. Rép.*, 1902, n° 17.
13. TOUSSAINT. — *Flores comparées d'Europe et d'Amérique Nord-Est*. Hermann, Paris, 1912, 1 vol., 650 p., p. 243.
14. TSCHIRCH. — *Handbuch der Pharmacognosie*. Tauchnitz, Leipzig, 1925, 5 vol.

II. — SUR LES FEUILLES DE MYRTILLE ET LA NÉOMYRTILLINE

15. ALLEN (F. M.). — Blueberry leaf extract physiologic and clinical properties in relation to carbohydrate metabolism. *J. Am. Med. Ass.*, 1927 (5 nov.), 89, 1577-1581.
16. ALLEN (F. M.). — Myrtillin in Pancreatic insufficiency. *Canad. Med. Ass. Jour.*, déc. 1927, 17, 1539-1540.
17. ALLEN (F. M.). — *Amer. Med. Jour. Ass.*, 82, n° 19.
18. BEHAL (A.). — *Traité de Chimie organique*. 2 vol. Doin, 1897.
19. DIETERING (H.). — Ueber die Wirkung von Heidelbeerblättern. *Arch. f. exper. Path. u. Pharm.*, 1938, 188, 500-513.
20. EDGARS (N. K.). — Blueberry in diabetes. *Drug and cosmetic indust.*, 1934, 35, 479-480.
21. EDGARS (N. K.). — The Pharmacology of Neomyrtillin from Blueberry Leaf with a description of *Vaccinium Caesarense*. The Gaw Publishing Co, Jersey City, 1934, 1 vol., 55 p.
22. EPPINGER (H.), MARK (R. E.) u. WAGNER (R. J.). — Heidelbeerblättern Hergestellten präparaten (Myrtillin) auf pankreaslose Hunde. *Klin. Woch.*, sept. 1925, 1870-1871.
23. FISCHER (E.). — Untersuchungen ueber Depside und Gerbstoffen. Julius Springer, Berlin, 1919, 306, 313, 343, 347, 362, 500 et sq.
24. GENEVOIX (E.). — Utilisation de l'airelle myrtille. *Bull. Sciences pharmacol.*, juill. 1918, 25, 224-225.
25. HOLCOMB (B.). — Myrtomel (blueberry leaf extract) results of its use. *Northwest Med.*, déc. 1928, 27, 586-588.
26. MARK (R. E.) u. WAGNER (R. J.). — Ueber die Beeinflussung alimentärer Hyperglykämische normaler Hunde durch orale Verabreichung von Extracten aus Foliis Myrtilli. *Klin. Woch.*, août 1925, 1692-1693.
27. RATHERY (F.) et LEVINA (M^{lle}). — Myrtille et diabète. *Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp. Paris*, déc. 1928, 52, 1758-1764.
28. SHPINER (L. B.). — Action of myrtillin in pancreatic insufficiency. *Am. Jour. Physiol.*, mars 1928, 84, 396-400.
- 28' SENFT. — Ueber d. Zersetzung d. Arbutin in Folia Myrtilli. *Pharm. Post.*, 1903.
29. SHPINER (L. B.). — Blueberry leaf extract overdosage. *Arch. int. med.*, août 1929, 44, 204-208.

30. WATSON (E. M.). — Blueberry leaf extract in the Diabetes mel-
litus. *Canad. Med. Ass. Journ.*, août 1928, 19, 166-171.
31. ZWENGER U. SIEBERT. — *Ann. Chem.*, 1860, 115, 168 ; supp. I,
71.

III. — SUR LES BAIES ET LA MYRTILLINE

32. ALEXANDRE. — Dictionnaire botanique et pharmaceutique,
1719.
33. BERNSTEIN (M. M.). — On the billberry as a remedy in typhoid
and other infection of the intestine. *Britisch. Med. Jour.*,
1903.
- 33' BERNSTEIN (M. M.). — The pharmaceutical preparations of the
billberry. *Britisch. Med. Journ.*, 1903, 972.
34. BRUNSELSIUS (O.). — Epitome medices summam totius medi-
cinae complectens, 1540.
35. CAMBESSÉDÈS (H.). — Désinfection intestinale et baies de myr-
tille. *Arch. maladies app. digestif*, avril 1936, 26, 426-431.
36. CAMBESSÉDÈS (H.) et BOUGEOIS (J.). — L'étape lymphatique
du colibacille dans le syndrome entéro-rénal. *Presse médi-
cale*, 17 août 1935, 1300-1301.
37. COMBE (A.). — L'autointoxication intestinale. 1 vol, 568 p.
Baillièrre, 1907.
38. COMBE (A.). — Traitement de l'entérite mucomembraneuse,
1911.
39. EDGARS (N. K.). — The Pharmacology of Neomyrtillin from
Blueberry. Leaf with a description of *Vaccinium Caesa-
rense*. 1 vol, 55 p. The Gaw Publishing Co, Jersey City,
1934.
40. GALIMARD (J.). — Recherches sur les stérols et la levure de
bière. Thèse doct. Ph., 1 vol., 112 p. Hermann, Paris, 1934.
41. GENEVOIX (E.). — Utilisation de l'airelle myrtille. *Bull. Sciences
Pharmacol.*, juill. 1918, 25, 225-226.
42. GOIFFON (R.). — Les colibacilloses en pratique médicale. 1 vol.,
128 p., Masson, 1931.
43. GRIGNARD (V.). — *Précis de Chimie organique*. 1 vol., 774 p.,
Masson, 1937, v. p. 717.
44. KAYSER (R.). — *Répert. analyt. Chem.*, III, 182.
45. KULISCH. — *Zeit. f. Angew. Chem.*, 1894.
46. LECLERC (H.). — Les fruits de France. 1 vol., 274 p., Masson,
1931.

47. MARGOLD. — *Jahresber. f. Agrik. Chem.*, 1861-1862.
48. MERRIAM (O. A.) and FELLERS (C. R.). — Blueberries composition and nutritive studies. *Food Research.*, I, 501-502, nov.-déc. 1936.
49. MARTIN und FRESENIUS. — *Ann. Chem. u. Pharm.*, 101.
50. MÜLLER und BLAU. — *Fruct. Myrtilli. Pharm. Post.*, 1902, p. 461.
51. NACKER. — Zur Chem. Charakt. d. Heidelbeersaftes. *Forschungsber.* 2, 1895.
52. OMEIS. — *Chem. Centralb.*, 1889.
53. OMEIS. — Studien über die Entwicklung d. Frucht d. Heidelbeere. *Pharm. Centrbl.*, 1889.
54. ONSLOW (M. W.). — The anthocyanin pigments of plants. 1 vol. Cambridge University Press, 1925, 314 p.
55. SPATH. — *Zeitschr. unters. d. Nahrung und Genuss.*, 1899.
57. VILLENEUVE (A.). — De regimine sanitatis, Cap. XIX.
58. WHELDAL (M.). — On the Formation of Anthocyanin. *J. Genetics*, Cambridge, 1914, 1, 133-157.
59. WILLSTATER (R.) und MALLISON (H.). — Ueber die Verwandtschaft der Anthocyanine und Flavone. *Ber. Ak. Wiss.*, 1914, 769-777.
60. WILLSTATER (R.) und MARTIN (K.). — Ueber den Farbstoff der Althea Rosa. *Liebigs Ann. Chem.*, 1915, 408, 110-121.
61. WILLSTATER (R.) und SCHUDEL (G.). — Ueber die Isolierung von Farbstoffen mit Pikrinsäure und dichlorpikrinsäure. *Ber.*, 1918, 51, 784.
62. WILLSTATER (R.) und ZOLLINGER (E. H.). — Ueber die Farbstoffe der Weintraube und der Heidelbeere. *Liebigs Ann. Chem.*, 1915, 408, 83-109.
63. WILLSTATER (R.) und ZOLLINGER (E. H.). — Ueber die Farbstoffe der Weintraube und der Heidelbeere. II. *Liebigs Ann. Chem.*, 1917, 412, 195-216.
64. WINTERNITZ. — *Blätter für Kin. hydroth.*, 1892.
65. WINTERNITZ. — Sirop de *Vaccinium myrtilli* contre l'eczéma. *Médecine moderne*, 1895, 231.
66. ZUNZ (F.). — *Pharmacodynamie spéciale*. 1 vol. Masson, 1932.
67. KRAUS. — Eczéma rebelle guéri par les applications d'extrait de myrtilles. *Semaine médicale*, 1897.
68. PUSCHKINE (S.). — *Praticheski. Wratsch*, 1903.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
CHAPITRE I. — <i>Botanique des Vaccinium</i>	11
I. Botanique macroscopique et classification.....	12
II. Botanique microscopique.....	17
CHAPITRE II. — <i>La feuille de myrtille et la Néomyrtilline dans le traitement du diabète sucré</i>	19
I. Composition chimique de la feuille.....	19
A. Composition générale.....	19
B. La néomyrtilline.....	21
II. Action physiologique de la feuille et de la Néomyrtilline.....	23
Toxicologie des extraits de feuilles.....	25
III. Etude clinique de la Néomyrtilline.....	26
CHAPITRE III. — <i>Les baies de myrtille et la Myrtilline dans le traitement des affections intestinales et de la colibacillose</i>	29
I. Composition chimique des baies.....	29
A. Composition générale.....	29
B. La Myrtilline.....	33
II. Action bactéricide des baies de myrtille.....	38
III. Etude clinique des baies de myrtille et de leurs extraits.....	40
A. Historique.....	40
B. Observations sur un extrait de baies.....	42
CONCLUSIONS	50
BIBLIOGRAPHIE.....	52

